

Wywiad ze Zbigniewem Dauterem

# Szcześliwe palce



Archiwum Zbigniewa Dautera

Zbigniew Dauter w towarzystwie swojego przyjaciela, wybitnego polskiego krystalografa Profesora Mariusza Jaskólskiego

**Academia:** Jest Pan jedną z tych niezwykle zasłużonych dla nauki osób, o których mało kto spoza biologów czy chemików wie. Są takie dziedziny, które rozwijają się w zamkniętych laboratoriach. Jedną z nich jest krystalografia strukturalna. A jedną z niezwykłych metod, które popchnęły biologię do przodu, jest metoda zwana dauteryzacją.

**Zbigniew Dauter:** To moi koledzy tak ją nazwali. Oficjalnie ten termin nie istnieje. Metoda, o której Pani wspomniała, jest pomocna w procesie rozwiązywania struktur białek. To tylko jeden ze sposobów otrzymywania kryształów znaczonej w specyficzny sposób. Dodawanie charakterystycz-

nego znacznika pozwala na pierwsze przybliżone rozwiązanie struktury. Na podstawie samych danych dyfrakcyjnych z pojedynczego kryształu właściwie nie jest to możliwe. Trzeba się posilkować dodatkowym efektem owego znacznika. Znacznikami mogą być metale ciężkie albo atomy o tzw. cechach anomalnych. Ten efekt przy ściśle określonej długości fali pozwala na wstępne oznaczenie fazy, co jest niezbędne do obliczenia mapy gęstości elektronowej, a to jest z kolei niezbędne do rozwiązania struktury białka. To właśnie mapa gęstości elektronowej jest rezultatem naszych badań. W nią wbudowuje się model chemiczny cząsteczki. Sam model, czyli położenie

atomów, wiązania między nimi, to już interpretacja wyniku.

**A jak mierzy się mapę gęstości elektronowej?**

Promieniowanie Roentgena ulega dyfrakcji od elektronów. Aby obliczyć mapę gęstości elektronowej, trzeba dokonać pomiarów dyfrakcyjnych: zmierzyć intensywności refleksów kryształów. Tylko że refleksy różnią się nie tylko intensywnością (amplitudą), ale i fazą. Dopiero oba te czynniki dają nam pełny obraz. A fazy możemy określić tylko pośrednio przez derywację – wprowadzanie tych specjalnych znaczników atomów.

**Na czym więc polega specyfika Pańskiej metody?**

Nasza idea była taka, żeby nasączać kryształy roztworem zawierającym bromki albo jodki. Wtedy jon migruje do kryształu proteiny. Kryształy proteiny zawsze zawierają około 50% roztworów wodnych. Czyli w kryształach są kanały wodne, którymi małe cząsteczki lub jony mogą penetrować. To pozwala łatwo uzyskać wyznakowaną pochodną kryształu. Na początku pochodne otrzymywało się, traktując kryształ jonami metali ciężkich: złota, platyny, rtęci. Niektóre jony mają powinowactwo chemiczne i przyłączają się do grup funkcyjnych proteiny, np. do siarki metioniny. Takie nasączenie trwało zwykle bardzo długo. Trzeba było nasączać w bardzo rozcieńczonych roztworach, żeby nie uszkodzić kryształu. Myśmy wpadli na pomysł, żeby używać roztworów halogenków: bromków i jodków sodu. Tych roztworów można używać w bardzo wysokich stężeniach. Wtedy wystarczy kilka sekund. Ta metoda działa albo nie. Tylko że jak nie działa, to też nie działa bardzo szybko, więc możemy od razu się przekonać, czy mamy pochodną. W klasycznej metodzie trzeba było czekać wiele dni. W tej metodzie marnuje się niewiele czasu. To jej wartość.

Inną, niezwykle ważną, opracowaną przez Pana metodą jest rozwiązywanie struktur białek przy bardzo dużej atomowej rozdzielczości.

To jest moja specjalizacja. W naszej dziedzinie możemy rozwiązywać struktury przy mniejszej lub większej rozdzielczości. Wiele zależy od tego, jak doskonale jest uporządkowanie cząsteczek w kryształach. Wysoka rozdzielczość to więcej eksperymentalnych danych. Dzięki temu struktura może być oznaczona o wiele dokładniej. Na mapie gęstości elektronowej są maksima w miejscach, w których atomy są zlokalizowane. Przy niskiej rozdzielczości te maksima są bardzo rozmyte. Przy rozdzielczości 2 Å przy zwykłej gęstości możemy odróżnić coś, co jest od siebie

oddalone o 2 Å. Przy rozdzielczości 1 Å możemy rozdzielić dwa atomy, które są oddalone od siebie o około 1 Å itd. Im większa rozdzielczość, tym bliższe obiekty możemy rozdzielić. Jeżeli średnia długość wiązania chemicznego to około 1,5 Å, a rozdzielczość danych 2 Å, to na naszej mapie nie widzimy atomów jako indywidualnych maksimów. Przy jeszcze niższej rozdzielczości, np. 3 Å, mapa już wygląda jak salami. Chemik przewiduje strukturę i nawet przy niskiej rozdzielczości coś może wydedukować, ale to nie będzie tak dokładne, jak przy wysokiej rozdzielczości, gdy widzimy pojedyncze maksima na mapie.

**No właśnie, a to jest niezwykle ważne w przypadku badania enzymów...**

Tak. Przy takiej atomowej rozdzielczości możemy rozdzielić obraz pojedynczych atomów i z niezwykłą dokładnością określić strukturę. Przez to o wiele

czynilem. Ale mój kolega Alexander Włodawer – szef laboratorium, w którym pracuję – tak. Oni byli pionierami badań nad rozwiązywaniem struktur białkowych, które potem były używane do projektowania leków przeciwko AIDS. To było naprawdę bardzo duże osiągnięcie. I to dzięki kryystalografii.

**Pan za to przyczynił się do rozwiązania struktury receptora estrogenów. To też ogromne osiągnięcie dla medycyny.**

Razem z kolegami, np. z moim przyjacielem, wybitnym polskim kryystalografem Markiem Brzozowskim. Ja się tylko trochę do tego przyłożyłem. Rzeczywiście rozwiązanie struktury estrogenu to istotne osiągnięcie, bo wiąże się z opracowaniem leków na osteoporozę. To były właściwie dwie struktury – kompleksy z odpowiednimi inhibitorami i efektorami. Dzięki nim mogliśmy się zorientować, jak ten receptor – jego

## Kryystalografia daje możliwość poznania struktury białek i ich działania

dokładniej możemy interpretować oddziaływanie enzymu – jego tzw. centrum aktywnego – z substratem lub inhibitorem. Na tym działaniu opartych jest wiele nowoczesnych leków. Dlatego firmy farmaceutyczne otwierają laboratoria kryystalograficzne, by projektować leki. Poszukuje się nowego leku, który by się łączył z danym enzymem. Można je projektować od nowa, ale też niektóre enzymy są naturalnie obecne np. tylko w ciałach owadów, a nie ssaków i to jest świetny przypadek do wynajdywania związków, które byłyby toksyczne dla owadów, a nie dla ludzi. DDT był bardzo skuteczny przeciwko owadom, ale przy okazji truł ludzi. Teraz możemy znaleźć związki, które są naprawdę bezpieczne dla człowieka.

**Czy Pana badania doprowadziły do powstania tego typu lekarstw, preparatów?**

Tego nie mogę powiedzieć. Może tylko jako pośrednio się do tego przy-

aktywna część – wygląda, działa i jak ewentualnie projektować związki, które będą z nim oddziaływały: hamowały albo wzmacniały jego aktywność.

**Dzięki znajomości enzymów, receptorów możemy tworzyć nowe antybiotyki.**

Z antybiotykami jest trudno, gdyż dużo szczepów bakterii się na nie uodporniło. To niestety głupota człowieka. 90% produkcji antybiotyków wykorzystuje się w rolnictwie, nie w medycynie. Opyła się nimi pola, dodaje do paszy dla zwierząt, do mydła, kosmetyków. Bakterie mają z nimi ciągły kontakt i szansę, żeby się uodpornić. I wtedy jest kłopot, bo tego już się nie da odwrócić. Dlatego wciąż szuka się nowych rozwiązań. Próbuje się wygrać z bakteriami tę grę „kto prędzej wymyśli coś nowego”. Kryystalografia daje możliwość poznania struktur białkowych, a co za tym idzie – poznania działania białek i możliwości szukania leków.

## Wywiad ze Zbigniewem Dauterem

Na przykład przy schorzeniu Tay-Sachsa?

*Proszę nie przypisywać tego mnie. Wtedy byłem w grupie, która podjęła się rozwiązania tej struktury. To była praca Iwo Tewsza w Hamburgu. Ja tylko brałem udział w tych badaniach.*

Brał Pan udział w bardzo wielu ważnych – przełomowych badaniach naukowych...

*Jakoś tak się składało, że byłem w ciekawych miejscach, w dobrych laboratoriach. Uczyłem się w Polsce krytalografii. Ale to była krytalografia małych cząsteczek. W tamtych czasach w Polsce była mała szansa zajmowania się proteinami. To wymagało wielkich nakładów i jeszcze wtedy raczkowało. Wyjechałem na staż do Yorku do Anglii i tam się zająłem białkami. Odtąd już poszło. Dostałem propozycję pracy w Hamburgu. To był świetny okres, międzynarodowy instytut, bardzo ciekawi ludzie. Uczestniczyliśmy w mnóstwie ciekawych projektów, również tych, o których Pani wspominała. Chwałę sobie ten czas. Zdobyłem dużo doświadczenia i sporo się nauczyłem. Potem byłem parę lat znowu w Anglii, a od 16 lat jestem w Stanach Zjednoczonych. W National Cancer Institute mamy także bardzo dobry zespół, ciekawych ludzi i bardzo interesujące badania.*

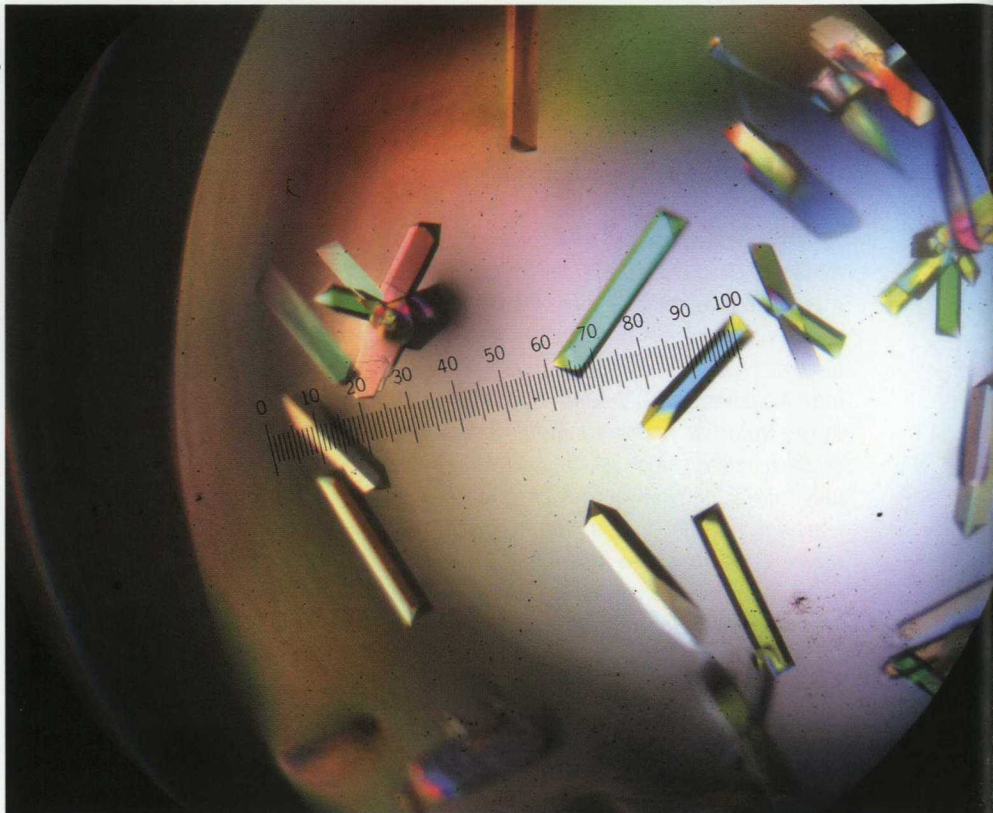
Bardzo często przyjeżdża Pan do Polski. To tu zdobył Pan wszystkie stopnie naukowe.

*Doktorat zrobiłem w 1975 roku, a habilitację dopiero w 2004, bo namówili mnie koledzy z Poznania. Mariusz Jaskólski organizował u siebie workshop. Zaprosił mnie. Przyjechałem i się wyhabilitowałem (uśmiech). No a teraz zostałem zaproszony na wręczenie medalu.*

Medalu im. Mikołaja Kopernika – jednego z najwyższych odznaczeń Polskiej Akademii Nauk, przyznawanego wybitnym naukowcom z całego świata współpracującym z polskimi naukowcami.

*Bardzo jestem onieśmielony i zaszczycony. Nie spodziewałem się takiego*

Zbigniew Dauter



Kryształ enzymu – trypsyny. Podziałka w mikronach

wyróżnienia. Zawsze rozwijałem swoje zainteresowania, robiłem rzeczy, które mnie ciekawiły i nadal to robię. Nie uważam, by moje osiągnięcia były takie wybitne jak moich kolegów. Ich zasługi są nie mniej znaczące. Wszyscy zresztą ze sobą współpracujemy.

Współpraca przynosi dobre efekty. Z tego co wiem, medal jest również odznaczeniem za zasługi dla popularyzacji polskiej nauki na świecie. Bardzo pomaga Pan polskiemu naukowcom.

*Nie ja jeden. Jest sporo polskich krytalografów pracujących za granicą. Nie wiem, z czego to wynika. Może z tego, że kiedyś nie było krytalografii białek w Polsce i każdy, kto chciał się nią zajmować, musiał wyjechać za granicę. Część osób tam została, a część wróciła i teraz w Polsce działa w tej dziedzinie. Ogólnie jesteśmy wszyscy w bliskim kontakcie. Chociaż mówi się, że Polacy zawsze się kłócą, w tej dziedzinie się wspieramy. To bardzo*

*cenne. Mówi się nawet „familia krytalografów”. Jesteśmy zresztą grupą mało liczną. Kiedy byłem młody, grupa ta liczyła 20–30 osób. Przyjeżdżaliśmy do siebie na seminaria, konferencje, wykłady, uczyliśmy się od siebie. Zawsze była dobra atmosfera. Wykładowcy dzielili się z nami wiedzą, wymieniali programami. Dziś w samych Stanach są setki, tysiące krytalografów w różnych laboratoriach. To trochę wpływa na atmosferę. Coraz częściej zdarza się, że ktoś podkradnie czyjeś wyniki czy metody. Jednak tradycja wymiany informacji pozostała i chyba o wiele częściej niż w innych dziedzinach naukowcy pomagają sobie nawzajem.*

A jak Pan jako badacz pracujący i w Polsce, i w Stanach mógłby porównać uprawianie nauki w obu tych krajach? Jakie są główne różnice?

*Nie podejmuję się tej analizy. Nie znam wcale tak dobrze sytuacji nauki w Polsce. Niewątpliwie jest tu problem*

z finansowaniem, ale i w Stanach finansowanie nauki trochę się ostatnio pogorszyło. Mnie akurat ten problem nie dotyczy, gdyż pracuję w państwowym instytucie i nie biorę udziału w wyścigu po granty. Mamy właściwie całkowitą niezależność finansową, byle nasze projekty były powiązane z badaniami nad rakiem. Na uniwersytetach sytuacja jest nieco gorsza. Coraz trudniej jest dostać granty np. z NIH (National Institutes of Health – w pewnym sensie odpowiednik naszego Ministerstwa Zdrowia – przyp. red.) czy innych narodowych instytutów. Jednak ciągle jest łatwiej robić naukę w Stanach niż w Polsce. Finansowanie w Polsce jest na bardzo słabym poziomie, chociaż są oczywiście laboratoria, które dostają bardzo dobre granty europejskie.

**System w Stanach jest inny.**

W Stanach są konkursy na stanowiska profesorskie. Liczy się dorobek, publikacje, kwalifikacje. Startuje się do tego konkursu ze stopniem doktora. Nawet bardzo młoda osoba z dużym dorobkiem naukowym może zostać profesorem. W Polsce to chyba nie jest możliwe lub bardzo rzadkie. Ja np. zrobiłem doktorat w latach 70., a habilitację po 30 latach i ona mi właściwie nie była zupełnie potrzebna. Zrobiłem ją z powodów sentymentalnych.

**A czy wiele laboratoriów w Stanach jest finansowanych przez państwo?**

Wszystkie wewnętrzne, np. te w sieci NIH. Są w tej sieci szpitale, przychodnie, laboratoria badawcze. Jest ich sporo. Idą na nie ogromne pieniądze. O granty z NIH mogą się starać ludzie z innych instytutów, np. z uniwersytetów. Są również fundacje, w tym państwowe, oraz bogate fundacje przy wielkich firmach np. farmaceutycznych.

**Czy to nie korumpuje nauki?**

Może trochę tak, ale moim zdaniem nie jest to tak wielki problem, by wylewać dziecko z kąpielą. Wprowadzenie

nowego leku to są ogromne badania i ogromne pieniądze trzeba w te badania zainwestować. To jednak nie znaczy, że większość z tych badań idzie tylko w jednym kierunku – wprowadzenia nowego leku. Jest mnóstwo wstępnych, teoretycznych badań finansowanych przez korporacje farmaceutyczne i to są neutralne naukowe badania. Chociaż oczywiście zdarzają się różne niemoralne sytuacje, które są co jakiś czas ujawniane. Szukanie poparcia, korumpowanie badaczy i lekarzy. Trudno takich sytuacji uniknąć właśnie dlatego, że stoją za tym ogromne pieniądze. Ale to nie jest prosta i jednoznaczna sprawa. Ostatnio atmosfera życia w Stanach bardzo się zmieniła. Kontrole, treningi, sprawozdania – mnóstwo sprawozdań – tego kiedyś nie było. Dużym kłopotem dla Instytutu stało się zapraszanie zagranicznych gości. Na pół roku przed wyjazdem trzeba podać wszystkie dane osoby – niemalże numer jej kołnierzyka... W 2001 roku pracowałem w Instytucie Brookheaven – to jest wielki instytut położony w lesie. Była tam duża, zawsze otwarta brama. Po ataku 11 września 2001 zamknęli ją, ustawili policję z bronią. Wszystkich sprawdzali i bardzo dokładnie odpytywali. Panowała bardzo nieprzyjemna atmosfera, a przy tym na ten wielki teren instytutu, otoczony wielokilometrowym płotem, bez problemu można się było przedostać. Jelenie chodziły sobie wte i wewte. Żaden przyzwoity terrorysta nie miałby najmniejszego kłopotu z dostaniem się do środka. Postawienie policji z kałuszami na wejściu dawało wyłącznie efekt psychologiczny – napędzało atmosferę strachu. To bardzo utrudnia życie, a moim zdaniem wcale nie jest aż tak potrzebne.

**Na koniec pozwolę sobie zapytać Pana, o to, o co pytał jeden ze studentów, którzy dziś razem ze mną słuchali Pana wykładu: czy krytalografia strukturalna to bardziej nauka, czy sztuka?**

Hm, no właśnie... Gdy widzę nową strukturę na ekranie komputera,

bardzo symetryczny kryształ – to jest piękne! Maurits Cornelis Escher, architekt, który był bardziej znany jako rysownik, tworzył przedziwnie symetryczne rysunki. To była prawdziwa sztuka, ale oparta na ścisłej symetrii, na wiedzy naukowej. A w innym kontekście – tak, otrzymywanie kryształów jest sztuką. Są ludzie, którzy mają po prostu tzw. szczęśliwe palce i nie da się tego naukowo wytłumaczyć – im zawsze wychodzi, a innym nie. W tej dziedzinie jest tyle parametrów zmiennych – trzeba oczyścić proteinę, rozpuścić ją w roztworze, który będzie miał odpowiedni bufor, pH, stężenie, temperaturę, do tego różne dodatkowe parametry w zależności od białka. Każdy z tych warunków może się zmieniać. Razem daje to naprawdę tysiące możliwości. Oczywiście, że przy tym wszystkim ogromną rolę odgrywa i wiedza, i doświadczenie, i wyczucie, którego nabiera się po wielu próbach. Wiemy z obliczeń, że dla danego białka pH powinno być zasadowe np. około 8, ale już nie wiemy, czy to będzie 8,20, czy 8,50. Albo możemy mniej więcej wyliczyć temperaturę, ale już nie dla każdej innej zmiennej itd. W tym sensie jest to i nauka, i sztuka.

Rozmawiała  
**Patrycja Dołowy**  
Warszawa, 4 marca 2010 roku

**Dr hab. Zbigniew Dauter** w 2010 r. został wyróżniony prestiżowym Medalem Polskiej Akademii Nauk im. Mikołaja Kopernika. Jego specjalnością naukową jest krytalografia. Kształcił się w Polsce, ale jego błyskotliwa kariera naukowa związana jest z krajami zachodnimi. Jego prace były cytowane ponad 10 500 razy. Niejedna z nich jest kamieniem milowym w rozwoju biologii strukturalnej. Znany jest jako wspaniały ambasador nauki wywodzącej się z Polski za granicą.